

Síndrome Miasténico Congénito - A propósito de un caso -

Alberto López Traba; Tania García Sobrino; Iván Manuel Seijo Raposo; Julio Pardo Fernández.
Servicio de Neurología. Hospital Clínico de Santiago de Compostela.

Introducción

- Los síndromes miasténicos congénitos suponen aproximadamente entre un 1% y un 3% del conjunto de miastenas gravis diagnosticadas.
- Se han descrito más de 20 mutaciones en diferentes genes (*SCN41*, *COL13A1*, *SNAP25B*, deficiencia de *Dok-7*,...) con una edad de debut variable que puede ir desde el nacimiento hasta la edad adulta.
- Presentamos un paciente diagnosticado de un síndrome miasténico congénito en la edad adulta.

Caso Clínico

- Varón de 53 años diagnosticado de miastenia gravis a los 17 años de edad que debutó con un cuadro de debilidad muscular fluctuante en extremidades superiores e inferiores.
- El estudio electrodiagnóstico inicial mostró decrementos significativos en la estimulación repetitiva a bajas frecuencias (3Hz) en el nervio accesorio espinal con registro de la respuesta en músculo trapecio (Fig. 1A).
- El estudio de anticuerpos anti-AChR y anti-MuSK fue negativo.
- El análisis histológico de tejido tímico resultó normal.

Resultados

- Dada la escasa respuesta clínica a los diversos tratamientos realizados (piridostigmina, timentomía e inmunosupresión), con estabilización del cuadro de debilidad en cinturas, se planteó la posibilidad de un síndrome miasténico congénito.
- El estudio genético evidenció una mutación en el gen *GFPT1* (glutamina 6-fosfato amidotransferasa-1, enzima encargada de la regulación de la entrada de glucosa en el ciclo de las hexosas) en homocigosis, confirmando así el diagnóstico de un síndrome miasténico congénito.

Conclusiones

- Ante un paciente con miastenia gravis generalizada, seronegativa y tórpida evolución clínica a pesar del tratamiento es conveniente el estudio de mutaciones relacionadas con síndromes miasténicos congénitos.
- El tratamiento sintomático de estas entidades será variable según la mutación encontrada y diferente con respecto al tratamiento de la miastenia gravis autoinmune.

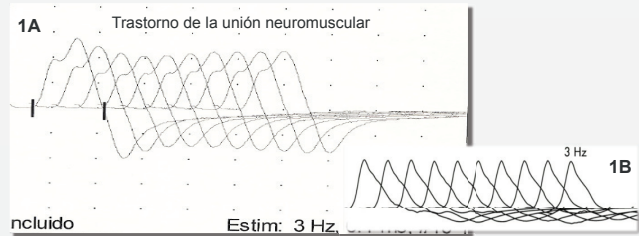


Fig. 1A Estudio de estimulación repetitiva en Nervio accesorio espinal (muestra decremento > 10% en el cuarto potencial).

Fig. 1B Estudio de estimulación repetitiva normal.

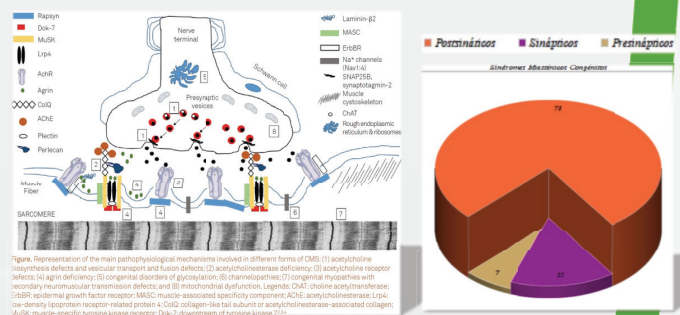
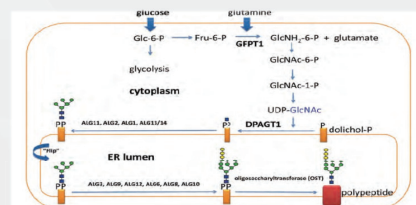


Figure. Representation of the main pathological mechanisms involved in different forms of CMS: (1) acetylcholine synthesis defects and vesicular transport and fusion defects; (2) acetylcholinesterase deficiency; (3) acetylcholine receptor defects; (4) agrin deficiency; (5) congenital disorders of glycosylation; (6) cholinesterases; (7) congenital myasthenia with secondary neuromuscular transmission defects; and (8) mitochondrial dysfunction. Legend: ChAT: choline acetyltransferase; nAChR: nicotinic acetylcholine receptor; MuSK: muscle-associated specificity component; AChE: acetylcholinesterase; L1: low-density lipoprotein receptor-related protein-4; Col3: collagen-like tail subunit of acetylcholinesterase-associated collagen; MuSK-specific-specific tyrosine kinase receptor; Dok-7: downmodulator of tyrosine kinase.

Clinical and genetic basis of congenital myasthenic syndromes. Paulo Victor Sgobbi de Souza et al. DOI: 10.1590/0004-282X20160106. Arq Neuropsiquiatr 2016;74:750-760



Adaptado de: Mutations in *GFPT1* that underlie limb-girdle congenital myasthenic syndrome result in reduced cell-surface expression of muscle AChR. Katarzyna Zoltowska et al. Human Molecular Genetics, 2013, Vol. 22, No. 14 doi:10.1093/hmg/ddt145

	Mutación <i>GFPT1</i>	Mutación <i>DOK7</i>
Edad media de comienzo	Nacimiento - 40 años	Nacimiento - 20 años
Primeros Síntomas	Debilidad de cinturas, dificultad al caminar	Dificultad al caminar, ptosis, hipotonía y alteraciones bulbares
Ptosis bilateral	No	Si
Oftalmoparesia	No	No
Músculos faciales	Raro	Si
Problemas Respiratorios	No	Si
CreatinKinasa	Elevada en 1/3	Elevada en pocos
Agregados tubulares	Más del 50%	No
Terapéutica	Inhibidores de Acetilcolinesterasa	Efedrina - Salbutamol

Adaptado de: Congenital myasthenic syndrome with tubular aggregates caused by *GFPT1* mutations. V. Guergueltcheva and J. S. Muller et al. J Neurol 2012; 259:838-850 DOI 10.1007/s00415-011-6262-z

BIBLIOGRAFÍA

- Paulo Victor Sgobbi de Souza, Gabriel Novais de Bezende Battistella, Valéria Cavalcante Lino, Wladimir Bocca Vieira de Rezende Pinto, Marcelo Annes, Acary Souza Bulle Oliveira. Clinical and genetic basis of congenital myasthenic syndromes. Bases clínicas e genéticas das síndromes miasténicas congénitas Arq Neuropsiquiatr. 2016;74:750-760
- Gara N, Yiannikas C, Hardy TA, Belava K, Cheung J, Beeson D, Reddel SW. Late presentations of congenital myasthenic syndromes - how many do we miss? Neuroimmunology Clin Muscle Nerve. 2016;54:721-7
- Yelina Guergueltcheva, Juliane S. Müller, Marina Dusi, Jan Senderec, Anders Olofsson, Christopher Lindberg, et al. Congenital myasthenic syndrome with tubular aggregates caused by *GFPT1* mutations J Neurol. 2012;259:838 - 850
- Paulo José Lorenzoni, Rosana Herminia Scita, Cláudia Suemi Kamoi Kay, Lineu Cesar Werneck. Congenital Myasthenic Syndrome: A Brief Review Pediatric Neurology 46. 2012;141e148
- Ulrike Schrag, Hannes Lochmüller. Therapeutic Strategies in Congenital Myasthenic Syndromes Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics, Vol. 5, No. 4, 2008
- Michael Strupp, Julian Teufel, Andreas Zwerger, Roman Schmepp, Samran Khodakhali, Katharina Freil. Aminopyridines for the treatment of neurologic disorders Neurology: Clinical Practice, February 2017;7:1-12
- Katarzyna Zoltowska, Richard Webster, Sarah Finlayson, Susan Maxwell, Judith Cossins, Juliane Müller, et al. Mutations in *GFPT1* that underlie limb-girdle congenital myasthenic syndrome result in reduced cell-surface expression of muscle AChR Human Molecular Genetics. 2013, Vol. 22, No. 14 2905-2913

